

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen bij vogels: farmacokinetiek, farmacodynamiek en toxiciteit

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in birds: pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity

¹T. Goessens, ^{1,2}G. Antonissen, ¹S. Croubels, ¹P. De Backer, ¹M. Devreese

¹ Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

² Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, 9820 Merelbeke, België

Gunther.Antonissen@UGent.be

SAMENVATTING

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) verhinderen de omzetting van arachidonzuur naar prostanoïden door inhibitie van cyclo-oxygenase iso-enzymen. Bij mens en dier worden NSAID's voornamelijk gebruikt als pijnstillend en ontstekingsremmend geneesmiddel bij aandoeningen van de gewrichten, het skelet en de spieren, bij abdominale pijn en in mindere mate bij postoperatieve pijn. De farmacokinetiek, farmacodynamiek en toxiciteit van NSAID's zijn sterk verschillend per geneesmiddel, per diersoort en per vogelsoort, bijvoorbeeld zangvogels, papegaaien, roofvogels, watervogels, hoendervogels en duiven. Specieesspecifieke verschillen in de farmacokinetische processen (absorptie, distributie, biotransformatie en excretie) bemoeilijken de extrapolatie van gegevens tussen de verschillende vogelsoorten. Uit farmacodynamische studies blijken effectieve doseringen bij de behandeling van onder meer artritis eveneens speciesafhankelijk te zijn, wat opnieuw het belang weergeeft van farmacodynamische studies van de doeldiersoort. De meeste neveneffecten van NSAID's bij vogels zijn geassocieerd met nefrotoxiciteit, spier necrose en gastro-intestinale toxiciteit. Het is dan ook belangrijk om met deze farmacologische en toxicologische eigenschappen rekening te houden bij het gebruik van NSAID's bij vogels.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) prevent conversion of arachidonic acid into prostanoïds by inhibiting the cyclo-oxygenase isoenzymes. In humans and animals, NSAIDs are primarily used as an analgesic and anti-inflammatory agent in diseases of the joints, skeleton and muscles, for treatment of abdominal pain and, to a lesser extent, for post-operative pain. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of NSAIDs strongly vary between types of NSAIDs, animal species and even within bird species (passerines, psittacines, raptors, waterfowl, galliformes and pigeons). Species-specific differences in pharmacokinetic processes (absorption, distribution, metabolism and excretion) make it difficult to extrapolate results among the different bird species. Pharmacodynamic studies demonstrate that effective doses are also species dependent, which in turn illustrates the importance to perform pharmacodynamic studies in the animal of interest. Most side effects of NSAIDs in birds are associated with nephrotoxicity, muscle necrosis and gastro-intestinal toxicity. It is important to take these pharmacological and toxicological characteristics into account when using NSAIDs in birds.

INLEIDING

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) verhinderen door inhibitie van de cyclo-oxygenase iso-enzymen de omzetting van ara-

chidonzuur naar prostanoïden (thromboxanen, prostacyclinen en prostaglandinen) (Papich, 2000). Door hun pijnstillende, koortswerende en ontstekingsremmende activiteit zijn NSAID's thans een van de meest gebruikte analgetische geneesmiddelen, geschikt voor

heel wat indicaties zowel bij mensen, zoogdieren als vogels. Bij vogels worden NSAID's voornamelijk gebruikt als pijnstillend en ontstekingsremmend middel bij aandoeningen van de gewrichten, het skelet, de spieren, bij abdominale pijn en in mindere mate ook bij postoperatieve pijn. De zeven NSAID's die het meest gebruikt worden bij deze diersoort zijn meloxicam, piroxicam, carprofen, ketoprofen, flunixin, natriumsalicylaat en celecoxib, waarvan meloxicam veruit de belangrijkste is (Hawkins en Paul-Murphy, 2011).

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van het gebruik van NSAID's bij vogels, aan de hand van de

bekende farmacologische eigenschappen met betrekking tot hun farmacokinetiek, farmacodynamiek en mogelijke toxiciteit.

FARMACOKINETIEK

De meeste NSAID's zijn zwakke zuren die zowel oraal als parenteraal toegediend kunnen worden en na orale en parenterale toediening een hoge biologische beschikbaarheid (F) vertonen. F is de fractie van de toegediende dosis geneesmiddel die onveranderd de systemische circulatie bereikt (Van Ree en Breimer,

Tabel 1. Farmacokinetische parameters van meloxicam bij diverse vogelsoorten. Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van meloxicam opgesomd, dit samen met de toedieningswijze, de dosis en de referenties.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	Vd (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl (l/u/kg)	Referentie
Hispaniola-amazones	PO	-	49-75	-	-	-	Molter et al., 2013
Halsbandparkiet	IV en PO	0,5	100	-	4 en 16	-	Wilson et al., 2005 Molter et al., 2013
Amerikaanse oehoe	PO	0,5	-	138	0,78	-	Lacasse et al., 2013
Roodstaart-buizerd	PO	0,5	-	832	0,49	-	Lacasse et al., 2013
Kaapse gier	IV of PO	2	-	-	<0,45	-	Naidoo et al., 2008
Duif	PO	0,5	-	140	2,4	0,039	Baert en De Backer, 2003
Kip	PO	0,5	-	58	3,2	0,013	Baert en De Backer, 2003
Kalkoen	IV	0,5	-	79	0,99	0,055	Baert en De Backer, 2003
Eend	IV	0,5	-	65	0,72	0,061	Baert en De Backer, 2003
Struisvogel	IV	0,5	-	580	0,5	0,72	Baert en De Backer, 2003

Cl: klaring, Vd: distributievolume, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid PO: per os, IV: intraveneus

Tabel 2. Farmacokinetische parameters van ketoprofen bij diverse vogelsoorten (Neirinckx et al., 2011). Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van ketoprofen opgesomd, dit samen met de toedieningswijze en de dosis.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	Vd (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl Cl
Japanse kwartel	PO	2	54	-	0,27	-
	IM	2	24	-	0,06	-
Kip	PO	3	31,5 (R) 52,6 (S)	0,2 (R) 0,58 (S)	0,72	-
Kalkoen	PO	3	42,6 (R) 32,5 (S)	0,27 (R) 0,52 (S)	0,99	-

Cl: klaring, Vd: distributievolume, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid PO: per os, IM: intramusculair

Tabel 3. Farmacokinetische parameters van flunixinine meglumine bij diverse vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003). Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van flunixinine-meglumine opgesomd, dit samen met de toedieningswijze en de dosis.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	VD (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl (l/u/kg)
Eend	IV	1,1	-	88	0,43	0,140
Duif	IV	1,1	-	58	0,62	0,064
Kip	IV	1,1	-	43	5,52	0,009
Kalkoen	IV	1,1	-	100	0,54	0,181
Struisvogel	IV	1,1	-	130	0,17	0,500

Cl: klaring, Vd: distributievolume, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid IV: intraveneus

Tabel 4. Farmacokinetische parameters van natriumsalicylaat bij diverse vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003). Per vogelsoort worden de belangrijkste farmacokinetische parameters van natriumsalicylaat opgesomd, dit samen met de toedieningswijze en de dosis.

Vogelsoort	Toedieningswijze	Dosis (mg/kg)	F (%)	VD (ml/kg)	T _{1/2} (u)	Cl (l/u/kg)
Eend	IV	25	-	1,58	5,41	0,16
Duif	IV	25	-	1,48	15,0	0,07
Kip	IV	25	-	0,95	3,13	0,21
Kalkoen	IV	25	-	2,05	2,99	0,46
Struisvogel	IV	25	-	0,36	1,32	0,19

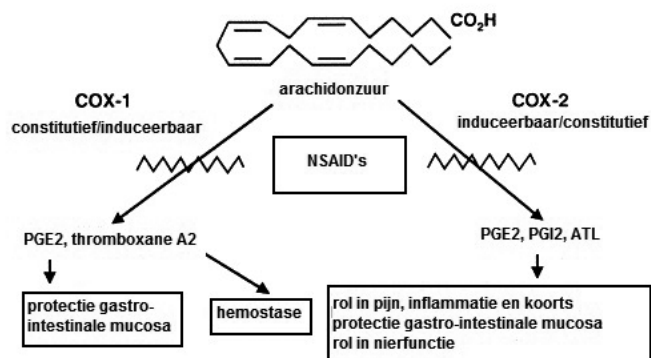
Cl: klaring, Vd: distributievolume, T_{1/2}: eliminatie halfwaardetijd F: orale biologische beschikbaarheid IV: intraveneus

2012). Zoals bij zoogdieren (Narjes et al., 1996) heeft meloxicam ook bij papegaaiachtigen (Psittaciformen) een hoge F-waarde na orale toediening, namelijk 75 tot 100% (Molter et al., 2013; Wilson et al., 2005) (Tabel 1). Daarentegen wordt ketoprofen bij vogels gekarakteriseerd door een matige orale biologische beschikbaarheid, dit in tegenstelling tot bij zoogdieren (Neirinckx et al., 2011) (Tabel 2). Ketoprofen is een chirale molecule met twee enantiomeren, waarbij er een hogere biologische beschikbaarheid is van het actieve S-enantiomeer ten opzichte van het niet-actieve R-enantiomeer bij kippen, honden, katten, geiten, schapen, paarden en apen (Graham et al., 2005). Echter, bij kalkoenen vertoont het R-enantiomeer een hogere biologische beschikbaarheid (Neirinckx et al., 2011) (Tabel 2).

Niet-steroïdale, anti-inflammatoire geneesmiddelen vertonen over het algemeen een hoge mate van plasma-eiwitbinding. Deze hoge eiwitbinding geeft aanleiding tot een geringe weefselpenetratie en bijgevolg een laag distributievolume (Vd). Vd is een maat voor de distributie van het geneesmiddel in het lichaam. Plasma-eiwitbinding en Vd zijn echter onderhevig aan belangrijke verschillen bij diverse vogelsoorten. Het Vd van meloxicam is groter bij de struisvogel (*Struthio camelus*) en roodstaartbuizerd (*Buteo jamaicensis*) dan bij de Amerikaanse oehoe (*Bubo virginianus*), duif (*Columba livia*), kip (*Gallus gallus*), kalkoen (*Meleagris gallopavo*) en de eend (*Anas plat-*

tyrhynchos) (Baert en De Backer, 2003; Lacasse et al., 2013; Naidoo et al., 2008) (Tabel 1). Voor flunixinine is het Vd groter bij de struisvogel dan bij andere vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 3). Daarentegen is het Vd van natriumsalicylaat bij de struisvogel veel kleiner dan bij de eend, duif, kip en kalkoen (Baert en De Backer, 2003). De hoge eiwitbinding van NSAID's in het bloed zorgt echter wel voor een goede penetratie in weefsels met hoge gehalten aan eiwitrijk ontstekingsvloeistof, zoals de plaats van inflammatie geassocieerd met vasodilatatie. Dit kan leiden tot lokaal hoge concentraties voor langere tijd, waardoor de anti-inflammatoire en analgetische effecten van NSAID's langer kunnen aanhouden dan de eliminatiehalfwaardetijd (T_{1/2el}) doet vermoeden (Papich, 2000; Lees et al., 2004).

De T_{1/2el} is een hybride farmacokinetische parameter en wordt bepaald door distributievolume (Vd) en klaring (Cl). De T_{1/2el} van meloxicam bij struisvogels, eenden, kalkoenen, Kaapse gieren (*Gyps coprotheres*), de roodstaartbuizerd en de Amerikaanse oehoe is kort (Baert en De Backer, 2003; Lacasse et al., 2013; Naidoo et al., 2008) (Tabel 1). Duiven, kippen en halsbandparkieten (*Psittacula krameri*) vertonen daarentegen een opvallend langere T_{1/2el} (Baert en De Backer, 2003; Molter et al., 2013) (Tabel 1). De klaring van meloxicam gebeurt bij struisvogels veel sneller dan bij de kip, eend, kalkoen en duif (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 1). Kippen vertonen een lange



Figuur 1. Schema van het NSAID-werkingsmechanisme (Naar Sinatra, 2002).

Arachidonzuur wordt enerzijds via het cyclo-oxygenase enzym 1 omgezet naar thromboxane A₂ en prostaglandine E₂ en anderzijds via het cyclo-oxygenase enzym 2 naar prostaglandine I₂, “aspirin triggered lipoxin” (ALT) en tevens prostaglandine E₂. Thromboxane A₂ zorgt voornamelijk voor hemostase. PGE₂, PGI₂ en ATL spelen een rol bij pijn, inflammatie, koorts, ze zorgen voor gastro-intestinale protectie en spelen een rol in de nierfunctie. NSAID's oefenen hun functie uit door zowel het COX-1 (vooral constitutief maar ook induceerbaar) als het COX-2 enzym (vooral induceerbaar maar ook constitutief) te inhiberen.

T_{1/2el} voor flunixin in tegenstelling tot duiven, eenden, kalkoenen en struisvogels (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 3). De T_{1/2el} van natriumsalicylaat is dan weer veel langer bij de duif dan bij de andere vogelsoorten (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 4).

De farmacokinetische processen van NSAID's bij vogels, namelijk absorptie, distributie, metabolisatie en excretie (ADME), verlopen anders bij de verschillende vogelsoorten. Deze verschillen tussen vogels en zoogdieren, en tussen vogelsoorten onderling, beïnvloeden de farmacologische en toxische werking van deze geneesmiddelen. Dosisselectie van een bepaald NSAID voor een vogel dient bijgevolg bij voorkeur te gebeuren op basis van de farmacokinetische gegevens van de betreffende vogelsoort. Voor sommige geneesmiddelen is allometrische schaling wel een bruikbaar alternatief indien er geen farmacokinetische gegevens in de doeldiersoort voorhanden zijn. Bij allometrische schaling wordt een farmacokinetische parameter, bijvoorbeeld Cl of T_{1/2el}, berekend aan de hand van de waarde van deze parameter bij andere vogelsoorten en gecorreleerd met het lichaamsgewicht (Antonissen et al., 2015; Houben et al., 2015).

WERKINGSMECHANISMEN EN FARMACODYNAMIEK

NSAID's inhiberen via het cyclo-oxygenase (COX) enzym de omzetting van arachidonzuur naar prostanoiden ter hoogte van het endoplasmatisch reticulum. Twee belangrijke isovormen van dit enzym worden onderscheiden, namelijk cyclo-oxygenase 1 (COX-1)

en cyclo-oxygenase 2 (COX-2). Initieel werd COX-1 gezien als een constitutieve isovorm die continu tot expressie wordt gebracht en COX-2 als een induceerbare vorm die bij homeostase niet tot expressie wordt gebracht, maar wel geïnduceerd en gesynthetiseerd wordt door macrofagen en andere inflammatoire cellen wanneer deze gestimuleerd worden door cytokines en andere inflammatoire mediators (Papich, 2000). In recente studies werd echter aangetoond dat bij ratten, honden en apen beide isovormen zowel constitutief als induceerbaar kunnen zijn (Wooten et al., 2009; Kargman et al., 1996). COX-1 speelt een belangrijke rol in de productie van verschillende eicosanoiden, zoals prostaglandine E₂ (PGE₂) en thromboxane A₂. COX-2 beïnvloedt ook de productie van verschillende eicosanoiden, zoals PGE₂, prostaglandine D₂ (PGD₂), prostacycline of prostaglandine I₂ (PGI₂) en 15-epilipoxine A₄ (“aspirin-triggered lipoxin” of ATL).

PGE₂ stimuleert vasodilatatie, sensibilisatie van perifere en centrale gevoelsreceptoren en verschillende gastro-intestinale functies, zoals remming van zoutzuursecretie en stimulatie van slijmsecretie in de maag, bicarbonaatsecretie in het duodenum en turnover van mucosacellen in de dunne darm. In een studie van De Boever et al. (2010) resulteerde de orale toediening van ketoprofen (3 mg/kg LG) of natriumsalicylaat (50 mg/kg LG) aan vleeskippen, gevolgd door een experimentele blootstelling aan *Escherichia coli*-lipopolysaccharide (LPS) endotoxine op het tijdstip van de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van het NSAID (0,36 uur en 12 uur, respectievelijk) in een verlaging van de plasma PGE₂-concentratie en in een verminderde intracellulaire expressie van het IL-1β in de heterofielen. Kippen die blootgesteld werden aan LPS zonder voorafgaandelijke toediening van ketoprofen of natriumsalicylaat vertoonden een verhoogde lichaamstemperatuur, een gestegen plasma PGE₂- en interleukine-6 (IL-6)-concentratie en een verhoogde intracellulaire expressie van IL-1β en IL-6 in de heterofielen (De Boever et al., 2010).

Thromboxane (TX) A₂ induceert vasoconstrictie en bloedplaatjesaggregatie. Dit verklaart het antistollingseffect van specifieke COX-1 inhibitoren door afremming van de TXA₂-productie (Kukanich et al., 2012). Intramusculaire toediening van ketoprofen (5 mg/kg LG) of flunixin (5 mg/kg LG) aan gezonde wilde eenden verminderde de plasmaconcentratie van TXB₂, een inactieve metaboliet van TXA₂, gedurende 12 uur (Machin et al., 2000).

Prostacycline (PGI₂) zorgt voor vasodilatatie en verhindert de bloedplaatjesaggregatie, waardoor het een antagonistisch effect heeft op TXA₂. PGE₂ en PGI₂ beïnvloeden ook de nierfunctie door hun vasodilaterende eigenschappen, waardoor ze bij vrijstelling de renale bloedtoevoer kunnen verhogen. De prostaglandinen die onder invloed van COX-1 en COX-2 geproduceerd worden, kunnen ook een rol spelen in het antitumorale effect van sommige NSAID's door de angiogenese in een tumor en de proliferatie van tumorcellen te beïnvloeden. Zo veroorzaakt een orale

toediening van piroxicam (0,3 mg/kg LG) apoptosissen en partiële remissie van blaastumoren bij de hond (Mohammed, 2002). Bij vogels werd het antitumorale effect van piroxicam nog niet bestudeerd. Het werkingsmechanisme van NSAID's wordt schematisch weergegeven in Figuur 1.

Een positief effect van het gebruik van NSAID's werd bij vogels aangetoond in verschillende experimenteel geïnduceerde gevallen van artritis. Intramusculaire toediening van flunixin (3 mg/kg LG), carprofen (30 mg/kg LG) of natriumsalicylaat (200 mg/kg LG) gaf aanleiding tot een verbeterde steunname gedurende één uur bij kippen met experimenteel geïnduceerde artritis aan de linkertarsus (Hocking et al., 2005). In een studie met duiven volstond een dosis van 2 mg natriumsalicylaat/kg LG om hetzelfde effect te bekomen (Brune et al., 1974). Bij Hispaniola amazones (*Amazona ventralis*) kon een injectie (IM) van carprofen aan een dosis van 3 mg/kg LG pijnlijke gedragingen, geassocieerd met experimenteel geïnduceerde artritis aan één van beide tibiotarsale of tarsometatarsale gewrichten, reduceren gedurende 12 uur (Paul-Murphy et al., 2009). Bij per orale toediening van carprofen aan een dosis van 3,4, 34 en 340 mg/kg LG werd een dosisafhankelijke verbetering van het stapvermogen en de stapssnelheid van manke vleeskippen geobserveerd (Danbury et al., 1997).

In een studie bij vleeskippen resulteerde het gebruik van piroxicam (0,30 tot 0,40 mg/kg LG in het drinkwater) in een verlaging van thiobarbituurzuur-reactieve stoffen (TBARS). Deze stoffen worden gevormd door anti-inflammatoire cellen bij oxidatieve stress, zoals in perioden van ischemie, en worden onder andere geassocieerd met het ontstaan van "broiler ascites" (Valle et al., 2001). Broiler ascites is een ziektesyndroom bij vleeskippen dat wordt gekenmerkt door een vergroot rechteratrium en opstapeling van vrij vocht in de buikholte. Het wordt veroorzaakt door relatieve hypoxie ten gevolge van te snelle groei, hoge voederopname en lage omgevingstemperaturen. Het relatief zuurstoftekort zorgt voor een verhoogde bloeddruk en hematocriet, wat leidt tot rechterhart-hypertrofie en pulmonaire hypertensie met bovenvermelde symptomen tot gevolg (Baghbanzadeh en Decuypere, 2008). Zowel het gebruik van piroxicam als van natriumsalicylaat verlaagt het risico op het ontstaan van broiler ascites (Proudfoot en Hullan, 1983; Valle et al., 2001).

Celecoxib is een selectieve COX-2 inhibitor met toepassingen in de humane geneeskunde (Noble et al., 2000), die bij vogels en in het bijzonder bij Psittaciformes frequent gebruikt wordt bij de symptomatische behandeling van het "proventricular dilatation syndrome" of kliermaagdilatatiesyndroom (KDS). KDS is een ziekte die gekenmerkt wordt door een infiltratie van ontstekingscellen in het centrale en perifere zenuwweefsel, veroorzaakt door het aviaire bornavirus. Het zenuwweefsel van het maagdarmkanaal wordt vaak aangetast, wat resulteert in gladde spieratrofie van krop, kliermaag, spiermaag en dunne dar-

men, met motiliteitsstoornissen en orgaandilataties tot gevolg (Dahlhausen et al., 2002). Farmacokinetische parameters van celecoxib bij vogels ontbreken echter (Hawkins, 2006). Het gebruik van celecoxib werd geëvalueerd bij papegaaiachtigen bij klinische gevallen van KDS. Om de ontsteking in het zenuwweefsel te remmen werd gebruik gemaakt van celecoxib per oraal, aan een dagelijkse dosis van 10 mg per kg LG. Verbetering werd vastgesteld binnen de 7 tot 14 dagen en verdere behandeling leidde tot herstel binnen de 6-24 weken (Dahlhausen et al., 2002).

TOXICITEIT

De neveneffecten geassocieerd met het gebruik van NSAID's zijn ook bij vogels voornamelijk gerelateerd aan hun nefrotoxiciteit en toxiciteit ter hoogte van het gastro-intestinale stelsel. In een studie waarbij grasparkieten (*Melopsittacus undulatus*) gedurende 3 tot 7 dagen behandeld werden met 0,1 mg meloxicam, 2,5 mg ketoprofen of 5,5 mg flunixin per kg LG, werden glomerulaire degeneratie en dilatatie van de renale tubuli vastgesteld zonder bijhorende stijging van de hoeveelheid urinezuur in het bloed (Pereira en Werther, 2007). Ook bij de Japanse kwartel (*Coturnix japonica*) werden gelijkaardige veranderingen vastgesteld bij de toediening van meloxicam aan een dosis van 2 mg/kg LG (Sinclair et al., 2012). Bij Siberische kraanvogels (*Grus leucogeranus*) resulteerde de toediening (IM) van flunixin aan een dosis van 5 mg per kg LG, tweemaal per dag gedurende 8 dagen, in renale ischemie en necrose (Carpenter, 2013). Naast nefrotoxiciteit kan het gebruik van flunixin ook gastro-intestinale problemen veroorzaken bij vogels. Regurgitatie en tenesmus werden vastgesteld bij grasparkieten na éénmalige IM-toediening van 10 mg per kg LG (Machin, 2005). Orale toediening van celecoxib (3,5 mg/kg LG éénmaal per dag gedurende 5 dagen) gaf aanleiding tot diarree en sufheid bij vleeskippen (Mohan, 2013). De orale toediening van acetylsalicylzuur aan een dosis van 10 mg/kg LG veroorzaakte ook bij vleeskippen tijdelijke sufheid en slechte bevedering. Tevens werd gastro-intestinale toxiciteit geobserveerd. Bij autopsie werden erosies ter hoogte van de kliermaag en darm en een vergrote lever vastgesteld (Mohan, 2013).

Bij wilde eenden werd ook spier necrose beschreven na IM-toediening van flunixin (5mg/kg LG) (Machin et al., 2000). In een studie met vleeskippen, waarbij piroxicam gedurende 4 dagen IM (2 mg/kg LG) werd geïnjecteerd, vertoonden 3 van de 25 dieren spier necrose ter hoogte van de injectieplaats en een licht gestegen serumconcentratie van alkalische fosfatase (Awan et al., 2012). IM-toediening van carprofen aan duiven, aan een dosis van 2, 5 of 10 mg per kg LG éénmaal per dag gedurende 7 dagen, was geassocieerd met een verhoogd gehalte aan aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT) in het bloed, bleke zones met histologisch

spierregeneratie ter hoogte van de injectieplaats in de pectoraalspier en een bleke lever met histologisch lymfatische necrose en leververvetting (Zollinger et al., 2011).

Het gebruik van NSAID's kan echter soms ook een verhoogde mortaliteit veroorzaken. In een studie waarbij meer dan 700 vogels van 60 verschillende species werden behandeld met meloxicam gedurende perioden variërend van 1 tot 120 dagen werden geen sterftegevallen beschreven (Cuthbert et al., 2007). Sterfte werd echter wel waargenomen bij Kaapse gieren en witruggieren (*Gyps africanus*) bij orale dosering van 1,5 tot 5 mg ketoprofen per kg LG (Naidoo et al., 2010). Een enquête in verschillende dierenparken uitgevoerd, toonde ook een verhoogde mortaliteit aan na het gebruik van carprofen en flunixin bij roofvogels, zoals gieren, buizerds, uilen en seriema's. Na een éénmalige dosis van 1 tot 5 mg carprofen per kg LG stierven 5 van de 40 behandelde dieren, waaronder de vale gier (*Gyps fulvus*), de woestijnbuiser (*Parabuteo unicinctus*) en de zaaguil (*Aegolius acadicus*). Na een eenmalige toediening van 1 tot 4,5 mg flunixin per kg LG stierven 7 van de 23 behandelde dieren, waaronder de rüppellsgier (*Gyps rueppellii*), de monniksgier (*Aegyptius monachus*) en de kuifseriema (*Cariama cristata*). Tenslotte werd ook een verhoogde mortaliteit vastgesteld na het gebruik van diclofenac bij gieren, waaronder de vale gier, de witruggier en Bengaalse gier (*Gyps bengalensis*). Zestien van de 28 behandelde dieren stierven na een eenmalige toediening van 0,1 tot 2,5 mg diclofenac per kg LG (Cuthbert et al., 2007).

BESPREKING

De werking, het gebruik, de kinetiek en dynamiek van NSAID's bij vogels werd onderzocht bij onder andere duiven, kippen, eenden, struisvogels, kalkoenen, roofvogels en enkele papegaaiachtigen (Baert en De Backer, 2003; Dahlhausen et al., 2002; Machin en Livingston, 2002; Hocking et al., 2005; Wilson et al., 2005; Pereira en Werther, 2007; Naidoo et al., 2008; Awan et al., 2012). Voor vele andere vogelsoorten die vaak als huisdier worden gehouden, zoals kanaries, werden de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen nog niet bestudeerd. Speciespecifieke verschillen in absorptie, distributie, metabolisatie en excretie laten bovendien slechts beperkte extrapolatie van gegevens toe tussen de verschillende vogelsoorten (Hawkins en Paul-Murphy, 2011). Om een correcte dosis te hanteren bij elke vogelsoort zullen dus in de toekomst verdere speciespecifieke studies nodig zijn.

Uit de uiteenlopende resultaten van de farmacokinetische studies over meloxicam, flunixin meglumine en natriumsalicylaat bij verschillende vogelsoorten blijkt duidelijk het belang van comparatieve farmacokinetische studies als basis voor een berede-

neerd en veilig gebruik van NSAID's (Baert en De Backer, 2003; Wilson et al., 2005; Naidoo et al., 2008; Lacasse et al., 2013; Molter et al., 2013). De farmacokinetische eigenschappen van carprofen, piroxicam en celecoxib bij vogels werden echter nog niet onderzocht. Ook uit farmacodynamische studies blijken effectieve doseringen in de behandeling van artritis speciesafhankelijk te zijn (Brune et al., 1974; Danbury et al., 1997; Hocking et al., 2005; Cole et al., 2009; Paul-Murphy et al., 2009). Voor piroxicam en celecoxib werd enkel het effect nagegaan op respectievelijk broiler ascites (Valle et al., 2001) en het proventriculaire dilatatiesyndroom (Dahlhausen et al., 2002).

Uit de literatuur blijkt tenslotte dat de meeste neveneffecten van meloxicam, ketoprofen en flunixin meglumine bij vogels geassocieerd zijn met nefrotoxische gevolgen van deze NSAID's (Mulcahy et al., 2003; Pereira en Werther, 2007; Sinclair et al., 2012), terwijl salicylaten en celecoxib vooral toxiciteit ter hoogte van het gastro-intestinale stelsel veroorzaken (Mohan, 2013). Een belangrijke bevinding hierbij is dat meloxicam en celecoxib bij vogels in tegenstelling tot bij zoogdieren en ondanks hun COX-2 specificiteit toch gepaard gaan met significante neveneffecten. Carprofen wordt beschreven als een relatief veilig NSAID (Lees et al., 2002; Hawkins en Paul-Murphy, 2011). Toch tonen verschillende studies significante neveneffecten aan ter hoogte van de lever en spieren na een IM-toediening van piroxicam en carprofen (Zollinger et al., 2011; Awan et al., 2012). Of deze spier necrose veroorzaakt wordt door de molecule of door de formulatie van het farmacon blijft omstreken. In tegenstelling tot bij zoogdieren veroorzaakt meloxicam meer neveneffecten bij vogels. Piroxicam veroorzaakt minder neveneffecten bij vogels (Pereira en Werther, 2007; Gunew et al., 2008; Knapp et al., 2008; Hawkins en Paul-Murphy, 2011; Awan et al., 2012; Sinclair et al., 2012). Ondanks de ontwikkeling van ontstekingsremmers met een COX-2 specifieke activiteit zijn mogelijke neveneffecten bij vogelspecies niet altijd uit te sluiten. Door het ontbreken van speciespecifieke dosissen blijft bij het hanteren van NSAID's voorzichtigheid geboden (Noble et al., 2000). Veilig en beredeneerd gebruik steunt op de juiste indicatie, een zo laag mogelijke dosis, orale toediening en een goede klinische opvolging (Machin, 2000). Met het in acht nemen van deze regels zouden NSAID's bij vogels veilig kunnen gebruikt worden in de diergeneeskundige praktijk.

REFERENTIES

Antonissen G.^a, Devreese M.^a, De Baere S., Hellebuyck T., Van de Maele I., Rouffaer L., Stemkens H.J.J., De Backer P., Martel A.^b, Croubels S.^b (2015). Comparative pharmacokinetics and allometric scaling of carboplatin in different avian species. ^{ab}Contributed equally. *PLoS One*, 10(7), e0134177

- Baert K., De Backer P. (2003). Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti inflammatory drugs in five bird species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 134, 25-33.
- Baghbanzadeh A., Decuyper E. (2008). Ascites syndrome in broilers: physiological and nutritional perspectives. *Avian Pathology* 37, 117-126.
- Brune K., Bucher K., Waltz D. (1974). The avian microcrystal arthritis II. Central versus peripheral effects of sodium salicylate, acetaminophen and colchicines. *Agents and Actions* 4, 24-33.
- Carpenter J.W. (2013). Exotic Animal Formulary. 4th Edition. Elsevier Saunders, Saint-Louis, Missouri, p. 277-281.
- Cole G.A., Paul-Murphy J., Krugner-Higby L., Klauer J.M., Medlin S.E., Keuler N.S., Sladky K.K. (2009). Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American Journal of Veterinary Research* 70, 1471-1476.
- Cuthbert R., Parry-Jones J., Green R.E., Pain D.J. (2007). NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. *Biology Letters* 3, 90-93.
- Dahlhausen B., Aldred S., Colaizzi E. (2002). *Resolution of Clinical Proventricular Dilatation Disease by Cyclooxygenase 2 Inhibition*. 23rd Annual conference, Monterey, 2002. Uitgeverij MSL Book Stacks, Texas, p. 9-12.
- Danbury T.C., Chambers J.P., Weeks C.A., Waterman-Pearson A.E., Chastin S.C. (1997). Self-selection of the analgesic drug carprofen by lame broiler chickens. *Veterinary Record* 146, 307-311.
- De Boever S., Neirinckx E. A., Meyer E., De Baere S., Beyaert R., De Backer P., Croubels S. (2010). Pharmacodynamics of tepoxalin, sodium-salicylate and ketoprofen in an intravenous lipopolysaccharide inflammation model in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 33, 564-572.
- Graham J.E., Kollias-Baker C., Craigmill A.L., Thomasy S.M., Tell L.A., (2005). Pharmacokinetics of ketoprofen in Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 28, 399-402.
- Gunew M. N., Menrath V.H., Marshall R.D. (2008). Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 10, 235-241.
- Hawkins M.G. (2006). The use of analgesics in birds, reptiles, and small exotic mammals. *Journal of Exotic Pet Medicine* 15, 177-192.
- Hawkins M.G., Paul-Murphy J. (2011). Avian analgesia. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice* 14, 61-80.
- Hocking P.M., Robertson G.W., Gentle M.J. (2005). Effects of non-steroidal anti inflammatory Drugs on pain-related behaviour in a model of articular pain in the domestic fowl. *Research in Veterinary Science* 78, 65-79.
- Houben R., Antonissen G., Croubels S., De Backer P., Devreese M. (2015). Farmacokinetiek van geneesmiddelen bij vogels en de toepassingen en beperkingen van dosisextrapolatie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, submitted.
- Kargman S., Charleson S., Cartwright M., Frank J., Riendau E., Mancini J., Evans J., O'Neill G. (1996). Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey, and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 111, 445-454.
- Knapp D.W., Richardson R.C., Chan T.C.K., Bottoms G.D., Widmer W.K., Denicola D.B., Teclaw R., Bonney P.L., Kuczek T. (2008). Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 8, 273-278.
- Kukanich B., Bidgood T., Knesl O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anesthesia and Analgesia* 39, 69-90.
- Lacasse C., Gamble K.C., Boothe D.M. (2013). Pharmacokinetics of a single dose of intravenous and oral meloxicam in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery* 27, 204-210.
- Lees P., Aliabadi F.S., Landoni M.F. (2002). Pharmacodynamics and enantioselective pharmacokinetics of racemic carprofen in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 433-448.
- Lees P., Taylor P.M., Landoni F.M., Arifah A.K., Waters C. (2003). Ketoprofen in the cat: Pharmacodynamics and chiral pharmacokinetics. *The Veterinary Journal* 165, 21-35.
- Lees P., Landoni M.F., Giraudel J., Toutain P.L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 24, 479-490.
- Machin K.L. (2005). Avian analgesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine* 14, 236-242.
- Machin K.L., Livingston A. (2002). Assessment of the analgesic effects of ketoprofen in ducks anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 63, 821-826.
- Machin K.L., Tellier L.A., Lair S., Livingston A. (2000). Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in mallard ducks. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine* 32, 222-229.
- Mohammed S.I., Bennett P.F., Craig B.A., Glickman N.W., Mutsaers A.J., Snyder P.W., Widmer W.R., Degortari A.E., Bonney P.L., Knapp D.W. (2002). Effects of the cyclooxygenase inhibitor, piroxicam, on tumor response, apoptosis, and angiogenesis in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Research* 62, 356-358.
- Mohan K. (2013). Safety Evaluation of Certain NSAIDs in Birds. Doctoraatsthesis. Karnataka Veterinary, Animal and Fisheries Sciences University, Bidar, p. 49-142.
- Molter C.M., Court M.H., Gretchen A.C., Gagnon D.J., Hazarika S., Paul-Murphy R. (2013). Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular and oral administration of a single dose to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *American Journal of Veterinary Research* 74, 375-380.
- Mulcahy D.M., Tuomi P., Larsen R.S. (2003). Differential mortality of male spectacled eiders (*Somateria fischeri*) and kingeiders (*Somateria spectabilis*) subsequent to anesthesia with propofol, bupivacaine, and ketoprofen. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 17, 117-123.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty A.D., Bartels P., Bekker L., McGaw L., Taggart M.A., Cuthbert R., Swan G.E. (2008). The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 34-128.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty D., Diekmann M., Dun-

- can N., Meharg A.A., Taggart M.A., Venter L., Cuthbert R. (2010). Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps vultures: a new threat from ketoprofen. *Biology Letters* 6, 339-341.
- Narjes H., Türeci D., Busch U., Heinzel G., Nehmiz G. (1996). Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *British Journal of Clinical Pharmacology* 41, 135-139.
- Neirinckx E. A., Croubels S., De Boever S., Remon J.P., Bosmans T., Daminet S., De Backer P., Vervaeke C. (2011). Species comparison of enantioselective oral bioavailability and pharmacokinetics of ketoprofen. *Research in Veterinary Science* 91, 415-421.
- Noble S.L., Pharm D., King D.S., Olutade J.I. (2000). Cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors: place in therapy. *American Family Physician* 61, 3669-3676.
- Papich M.G. (2000). Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 30, 815-837.
- Paul-Murphy J.R., Sladky K.K., Krugner-Higby L.A., Stading B.R., Klauer J.M., Keuler N.S., Brown C.S., Heath T.D. (2009). Analgesic effects of carprofen and liposome-encapsulated butorphanol tartrate in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American Journal of Veterinary Research* 70, 1201-1210.
- Pereira M.E., Werther K. (2007). Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Veterinary Record* 160, 844-846.
- Proudfoot F.G., Hulan H.W. (1983). Effects of dietary aspirin (acetylsalicylic acid) on the incidence of sudden death syndrome and the general performance of broiler chickens. *Canadian Journal of Animal Science* 63, 469-471.
- Sinatra R. (2002). Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *Journal of Pain and Symptom Management* 24, 18-27.
- Sinclair K.M., Church M.E., Farver T.B., Lowenstine L.J., Owens D.S., Paul-Murphy J. (2012). Effects of meloxicam on hematologic and plasma biochemical analysis variables and results of histologic examination of tissue specimens of Japanese quail (*Coturnix japonica*). *American Journal of Veterinary Research* 73, 1720-1727.
- Valle K., Diaz-Cruz A., Avila E., Guinzberg R., Piña E. (2001). Antioxidant action of piroxicam on liver, heart and lung in broiler chicks. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 24, 291-293.
- Van Ree J.M., Breimer D.D. (2010). *Algemene Farmacologie*. Tweede druk. Elsevier Gezondheidszorg, Amsterdam, Nederland, p. 20-99.
- Wilson G.H., Hernandez-Divers S., Budsberg S.C., Latimer K.S., Grant K., Pethel M. (2005). Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. *Eighth European AAV conference*. Sixth Scientific ECAMS Meeting, Arles, 2005. Uitgeverij AFVAC, Parijs, p. 230.
- Wooten J.G., Blikslager A.T., Marks S.L., Law J.M., Graeber E.C., Lascelles B.D (2009). Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *American Journal of Veterinary Research* 70, 1243-1249.
- Zollinger T.J., Hoover J.P., Payton M.E., Schiller C.A. (2011). Clinicopathologic, gross necropsy, and histologic findings after intramuscular injection of carprofen in a pigeon (*Columba livia*) model. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 25, 173-184.